

## 7. 感染病理部

部長 長谷川 秀樹

### 概要

#### 1. 人事等

感染病理部の職員数は現在 13 名で、内訳は、部長 1 名、室長 2 名、主任研究官 8 名、研究員 2 名である。戸山庁舎に 9 名の職員と、村山庁舎に 4 名の職員が在籍している。インフルエンザウイルス研究センター研究員の相内章は引き続き感染病理部に併任している。また非常勤職員として、戸山庁舎の電子顕微鏡室に齋藤典子、片岡紀代が、村山庁舎の電子顕微鏡室に原嶋綾子と竹内佳子と藤野美穂子が所全体の業務に対応した。戸山では奥田薫、小林和泉が業務補助を行った。

#### 2. 感染病理部の研究業務

感染病理部で行われた研究・業務の概要は次のとおりである。

#### 調査・研究

##### I. 感染病理に関する研究

1. ヒト病理検体におけるレファレンスとしてのウイルス等の感染症に関する研究
2. 感染症の診断に関する研究
3. ヘルペスウイルス感染症に関する研究
4. インフルエンザ感染症に関する研究
5. 肝炎・肝癌に関する研究
6. アジアにおける研究ネットワーク構築と感染症に関する研究

##### II. ウイルス感染の発生機序に関する研究

1. ヘルペスウイルスに関する研究
2. ATL (HTLV-1) に関する研究
3. インフルエンザウイルスに関する研究
4. SARS コロナウイルスに関する研究
5. 海外からの侵入が危惧される野生鳥獣媒介性感染症の疫学、診断・予防法に関する研究

6. 痘瘡ワクチンの細胞培養弱毒生痘そうワクチンの安全性評価における病理学的研究

7. 新規カルジオウイルスの病理学的診断法に関する研究

8. HIV に関する研究

9. 狂犬病に関する研究

10. 風疹ウイルスに関する研究

##### III. ワクチンに関する研究

1. 経鼻インフルエンザワクチンの開発
2. 経鼻インフルエンザワクチンにより鼻腔内に誘導される分泌型 IgA 抗体の性状解析
3. フラビウイルスワクチンの開発
4. HTLV-1 ワクチンの開発
5. SARS-CoV のワクチンに関する研究

##### IV. プリオンに関する研究

1. BSE 由来プリオンの感染性を評価する新規トランスジェニックマウスの開発
2. ヒトプリオン病の早期診断系の開発

##### V. 厚生労働省共同利用機器の運用

1. SU6600 形低真空分析走査電子顕微鏡の運用

##### VI. 機器管理運営委員会機器の運用

1. 戸山庁舎透過型電子顕微鏡
2. 村山庁舎透過及び走査電子顕微鏡

##### 品質管理に関する業務

1. 検定検査
2. 行政検査

##### 国際協力関係業務

### 業績

#### 調査・研究

##### I. 感染病理に関する研究

1. ヒト病理検体におけるレファレンスとしてのウイ

ルス等の感染症に関する研究

国内外の医療ならびに医学教育施設との共同研究として生検、手術、剖検組織材料におけるウイルス等の感染症について病理学的に検索している。2012 年度、人体由来検体数は 146 症例であった。検索の結果、EB ウイルス 8 例、B 型肝炎ウイルス 2 例、他アデノウイルス、JC ウイルス、BK ウイルス、ヒトヘルペスウイルス 2 型などウイルス以外にも梅毒トレポネーマやアスペルギルス等においても分子生物学的、免疫組織化学的に検索し、共同研究レファレンスとして結果を依頼者に報告した。(佐藤由子、片野晴隆、中島典子、飛梅 実、長谷川秀樹)

## 2. 感染症の診断に関する研究

(1) 使い捨て携帯用カイロを用いた *Mycobacterium ulcerans* の新たな検出法

*Mycobacterium ulcerans* (*M. ulcerans*)はブルリ潰瘍の原因となる非結核性抗酸菌であり、WHO はブルリ潰瘍を「顧みられない熱帯病」のひとつとして、特にアフリカなどの発展途上国で、重要視している。われわれは電気などのインフラ整備ができていない地域での診断を想定し、使い捨て携帯用カイロを熱源として、LAMP キットを使用することにより、*M. ulcerans* の DNA を検出可能とする系を開発した。ガーナ共和国の臨床サンプルを用い、その感度と特異性を確認した。

(片野晴隆、波多野弁、石川晃一[エイズ研究センター]、山崎利雄[バイオセーフティ管理室]、Ablordey A [ガーナ野口研])

(2) 川崎病の微生物学的原因の究明に関する研究

川崎病は発熱、眼球結膜の充血、イチゴ舌、発疹、リンパ節腫脹などの血管炎の症状を示す、乳幼児の疾患であり、年間約 1 万人が発症する。われわれは、川崎病のリンパ節生検例につき、微生物学的解析を行なった。網羅的ウイルス解析では有意なウイルスは検出されず、次世代シーケンサーでは、*Streptococcus* 属の核酸断片が DNA, RNA とともに検出された。(片野晴隆、佐藤誠一[新潟市民病院]、関塚 剛[病原体ゲノム

解析研究センター]、絹巻暁子[病原体ゲノム解析研究センター]、福本 瞳[協力研究員]、佐藤由子、長谷川秀樹、森川 茂[獣医科学部]、西條政幸[ウイルス 1 部]、水谷哲也[東京農工大]、黒田 誠[病原体ゲノム解析研究センター])

(3) 進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) の病理組織解析

昨年度から引き続き、PML 確定例 15 例を用いて免疫組織化学による病原体診断の改良を試みた。これまでの研究により、PML の原因である JC ウイルスのコードするウイルスタンパク質 VP1, VP2/3, Agno は、PML 病変部において異なる分布を示すことが明らかになった。病変部に存在するウイルス量は PML の病勢を示すと考えられることから、どの抗体を用いた免疫組織化学が最も PML の病勢評価に適しているかを検討するために、病変部に存在するウイルスコピー数と各抗原の染色性の比較解析を行った。その結果、VP2/3 の免疫組織化学が最もウイルスコピー数と相関性が高いことが明らかになった。以上の結果から、VP2/3 抗体を用いた免疫組織化学を行うことにより、PML の病理学的確定診断だけでなく病気の進行度も評価することができると考えられた。(鈴木忠樹、片野晴隆、佐藤由子、澤 洋文[北海道大学]、長谷川秀樹)

(4) 病理切片上での in situ 核酸検出法の検討

我々が開発した in situ hybridization AT tailing (ISH-AT) 法を迅速化し、市販の分岐 DNA プロープを用いた方法 (bDNA-ISH 法) と比較検討した。感度はほとんど同等であった。どちらも 40 塩基長のオリゴヌクレオチドプロープを用いる。bDNA-ISH 法では 20 種類の混合プロープを用いており、ISH-AT では 2 種類の混合プロープを用いることが多い。なおプロープ 1 個が検出する感度は ISH-AT 法の方が高かった。よって標的核酸の塩基長や細胞中のコピー数によってどちらの検出法を選択するか決めている。デングウイルス (1~4 型)、SFTS ウイルス、MERS コロナウイルスの ISH-AT プロープを作製した。SETS ウイルス感染

症の剖検組織で ISH-AT 法でウイルス核酸を検出した。

(中島典子、佐藤由子、鈴木忠樹、長谷川秀樹)

### 3. ヘルペスウイルス感染症に関する研究

(1) KSHV 関連疾患におけるウイルスがコードする MIP-I, II の発現

KSHV はカポジ肉腫、primary effusion lymphoma (PEL) や muticentric Castleman's disease (MCD) などの原因となる。そのウイルス遺伝子にはヒトのサイトカインや細胞増殖因子のホモログがコードされている。われわれは KSHV がコードする macrophage inflammatory protein (MIP) -I, II の発現をカポジ肉腫などの臨床サンプルで解析した。MCD では vMIP-I, II 共に発現が認められたが、カポジ肉腫では vMIP-II の発現のみが認められた。(片野晴隆、佐藤由子、上田啓次 [大阪大学])

### 4. インフルエンザ感染症に関する研究

(1) 重症インフルエンザの病態の病理学的解析

2000 年から 2012 年まで国立感染症研究所・感染病理部に病理学的検索を依頼されたインフルエンザ死亡例のホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 標本から核酸を抽出し、ウイルス核酸とサイトカイン mRNA のリアルタイム RT-PCR 法による定量解析を試行した。インフルエンザウイルス核酸は呼吸器官に限定して検出され、インフルエンザ脳症の剖検例では脳組織切片からはウイルス核酸も抗原が検出されることが再確認された。ウイルス性肺炎から ARDS を併発し死亡した剖検肺では肺胞上皮細胞にインフルエンザウイルス抗原が検出された。血液および髄液中の IL-6 値が非常に高かった脳症例では、パラフィン包埋肺組織と脳組織における IL-6 mRNA 量を比較すると脳組織で発現がより高いことがわかった。(中島典子、佐藤由子、長谷川秀樹)

(2) 鳥インフルエンザウイルス (H5N1) 感染症の病理学的解析

我々はベトナムハノイ国立小児病院で 2003-2008 年

に H5N1 高病原性鳥インフルエンザウイルス感染症で死亡した 5 症例のホルマリン固定パラフィン包埋肺組織ブロックを解析してきた。5 症例とも劇症型 ARDS による呼吸不全で亡くなっている。重症肺炎の病態を明らかにするために肺局所でのサイトカイン・ケモカインの発現を解析した結果、肺局所での H5N1-RNA 量と炎症性サイトカイン・ケモカイン mRNA 量が関連していることがわかり、局所の免疫応答の亢進が示唆された。さらに TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8、IP-10 は肺胞マクロファージのみならず、肺胞上皮細胞や血管内皮細胞 (IL-6) でも発現していることを明らかにした。'重症新型インフルエンザ診断と治療の手引' を出版した。

(中島典子、佐藤由子、片野晴隆、長谷川秀樹)

### 5. 肝炎・肝癌に関する研究

(1) 東南アジアに流行する HBV/HCV バリエーションに関する分子疫学と病態解明に関する研究

ベトナム南部地域とカンボジアを中心として、HBV/HCV の分離とその分子疫学、臨床、感染病理学的特徴を継続して検討した。今年度は、110 例の HCV 持続感染患者から、NS5B 領域の HCV ゲノムを分離して、その特徴を解析した。ゲノタイプ 6 感染患者の病態と治療効果、宿主要因としての IL28B SNP genotype との関連について、現在継続して長期追跡調査を行っている。(阿部賢治、Pham Hung Van [ホーチミン医薬大：ベトナム]、Banh Vu Dien [チョーライ病院肝炎治療科：ベトナム]、Ling Lu [カンサス大医：米国])

(2) 小児肝癌に関する研究

小児原発性肝癌の新たな症例をベトナムで 3 例、日本で 1 例検索することができた。全例の肝癌組織から PCR 法にて HBV DNA が検出されたが、HCV RNA は全例陰性であった。HBV pre-S1/pre-S2 のシークエンス解析から、塩基の部分欠損が pre-S2 遺伝子のホットスポット領域 (nt 4~57) 内に全例で観察された。日本の女兒例は、ゲノタイプ H という日本では極めて稀な HBV に感染していた。非癌部の肝組織には、ground-glass hepatocytes が 2 例で出現していた。

(阿部賢治、保科隆之[九大小児科]、Tung Thanh Tran[小児第一病院：ベトナム])

(3) 異なったゲノタイプを示す HBV の薬剤感受性に関する研究

異なった HBV ゲノタイプ由来の全長 HBV クロームを用いて、*in vitro* と *in vivo* での実験系を確立し、インターフェロン (IFN) - 2a or Peg-IFN- 2a に対する HBV 増殖抑制効果を検討した。その結果は、*in vitro* 及び *in vivo* 両者においてゲノタイプ C, D, I がゲノタイプ A と B に比して IFN 感受性が低下していた。(Zhang Yuhua、Xiaoming Jin[ハルビン医大病理学：中国]、阿部賢治)

(4) 成因不明肝臓に関する研究

臨床的に成因不明肝臓 (非 B 非 C 型肝臓) と診断された 125 例の米国人肝臓組織から、HBV DNA が 3 例 (2.4%)、HCV RNA が 4 例 (3.2%) で検出できた。非 B 非 C 型肝臓例における occult B/C の存在を明らかにすることができた。HCV RNA 陽性例のうち 2 例が NASH に起因する肝臓と診断された症例だったことは、注目すべき成績である。(阿部賢治、Hongfa Zhu、Swan N. Thung [マウントサイナイ医大：米国])

6. アジアにおける研究ネットワーク構築と感染症に関する研究

ベトナムハノイ国立小児病院における ARDS 死亡例の病理解析

H5N1 非感染の重症肺炎 3 例(2008 年)の剖検組織を解析した。1 例はカリニ肺炎とサイトメガロウイルス (CMV) 肺炎を併発していたことがわかり免疫不全状態にあったと予測された。残りの 2 例では、気管吸引物からはライノウイルス (A 型) が検出されたが、ホルマリン固定パラフィン組織切片からは CMV-DNA が検出された。組織学的には肺、腎臓、肝臓に CMV 封入体がみとめられ、免疫組織化学で CMV 抗原が陽性であった。肺はび慢性肺胞傷害を呈していた。年齢は生後 2 か月と 3 か月であり、周産期の母子感染あるいは孤児院での水平感染が考えられ、低栄養状態によ

る免疫低下が推測された。ベトナムにおける母の抗体保有率、児の抗体 (CMV-IgG, IgM) 児の免疫などについて調査する必要があると考えられた。(中島典子、佐藤由子、長谷川秀樹)

## II. ウイルス感染の発生機序に関する研究

1. ヘルペスウイルスに関する研究

(1) 大腸菌内ウイルスゲノム改変系を利用した HSV ウイルス制御因子の解析

我々は、BAC system を利用し、感染性 HSV full genome の大腸菌保持に世界で初めて成功し、この大腸菌をもとに、様々な大腸菌内での巨大 HSV genome の改変を試みてきた。現在、あらゆる組換えをかなり効率よく導入できる組換え法の確立も樹立中である。この手法を用いて様々な HSV 病原性因子の解析を行っている。HSV の基礎研究は進んでいると言われるが、まだその機能が未知である因子は多く残されている。これまでの *in vitro* の実験に加え、マウス動物実験にも解析の幅を広げ病理学的解析やワクチン開発も念頭に入れ、更に幅広い研究成績の達成に心がけている。(田中道子、川口 寧[客員研究員]、長谷川秀樹)

(2) KSHV の 96 well plate を用いた cell-to-cell 感染実験系

GFP 発現組換え KSHV 感染 B 細胞株と HeLa 細胞の共培養による cell-to-cell 感染実験を 96 well plate を用いて行うことにより定量的に検討することが可能となった。KSHV ワクチンの標的分子候補である K8.1 蛋白や KSHV cell-free virus のレセプターであるエフリン受容体 A2 蛋白存在下では cell-to-cell 感染が抑制された。K8.1 やエフリン受容体 A2 が KSHV の cell-to-cell 感染に関与していることが示唆された。(菅野隆行、片野晴隆、長谷川秀樹)

(3) 抗血管新生薬による KSHV 再活性化に関する研究

抗血管新生薬フマギリンにより KSHV 感染 B 細胞株の再活性化スイッチ蛋白 RTA が誘導されることを見

いだした。転写産物、翻訳産物の誘導はそれぞれフマギリン添加後 12 時間後、36 時間後より認められ、48 時間後には全ウイルス遺伝子の転写産物が誘導され溶解感染状態にあると考えられた。血管内皮細胞腫瘍、カポジ肉腫の原因ウイルスである KSHV 再活性化が血管新生と関連している可能性を示唆しており興味深い。(菅野隆行、上原妙子[協力研究員]、福本 瞳[協力研究員]、片野晴隆、長谷川秀樹)

## 2. ATL (HTLV-1) に関する研究

質量分析計を用いたマウス ATL 癌幹細胞特異的分子の同定

HTLV-1 感染により引き起こされる成人 T 細胞白血病 (ATL) のモデルマウスである Tax トランスジェニックマウスで起こる白血球の腫瘍細胞 (mATL 細胞) には癌幹細胞が存在する。癌幹細胞を標的とした新規 ATL 治療法の基礎を確立するため、マウスモデルの mATL 癌幹細胞に特異的に発現する治療標的候補分子となる細胞膜タンパク質を質量分析計による定量的解析法により同定した。本年度は、同定された分子を標的とした治療実験を行うために特異的なモノクローナル抗体の作製を試みた。本標的分子は巨大な膜タンパク質であり抗原を得ることが難しいことから、活性に重要な N 末領域のみをコムギ胚芽無細胞タンパク質合成系を用いて合成した。条件を至適化し、大量合成をして最終的に 3.6mg の精製タンパク質を得た。さらに、このタンパク質をマウスに免疫し、常法によりモノクローナル抗体を作成した。その結果、計 12 クローンのモノクローナル抗体を得ることに成功した。これらのモノクローナル抗体は mATL 発症を抑制することが期待され、癌幹細胞を標的としたヒト ATL の新たな治療法の開発につながる可能性が考えられた。

(鈴木忠樹、梁 明秀 [横浜市立大学]、岡山明子 [横浜市立大学]、平野 久 [横浜市立大学]、長谷川秀樹)

## 3. インフルエンザウイルスに関する研究

(1) 気管支喘息モデル動物を用いた喘息発作によるインフルエンザ感染症増悪化モデルの作製

喘息発作とインフルエンザウイルス H1N1pdm09 の感染との関係性を明らかにすることを目的として、アレルギー素因を有する近交系マウス (NC/Nga マウス) に対して、ウイルス感染と喘息発作を行い、その後の病態を病理学的、免疫学的に解析した。ウイルス感染後に OVA 負荷により喘息を誘導した際には、体重減少の増悪化が見られるなど、病態が悪化した。しかし、喘息発作誘導後に感染を行うと、体重減少の緩和が見られ、肺洗浄液中のウイルス量も減少した。また、肺洗浄液中の種々のサイトカイン・ケモカインの産生量を見ると、MCP-1/CCL2 の産生量が病態の悪化と相関して増加、病態の緩和と相関して減少していた。これらの結果から、インフルエンザウイルスの感染と喘息発作の生じる順番が、その後の病態に影響すること、その病態の指標として MCP-1/CCL2 の定量が有用である可能性が考えられた。(川口 晶、鈴木忠樹、佐藤由子、長谷川秀樹)

## (2) インフルエンザウイルス HA-抗体複合体構造解析に向けた研究

A/Narita/1/09(H1N1pdm) の HA 膜外領域とそれを認識する抗体の結晶構造解析により、抗原と抗体の相互作用の詳細を明らかにすることを目指した。Bromelain 処理により切り出した A/Narita 株由来の HA の膜外領域と、マウス腹水から精製した抗 Narita 単一抗体との複合体の結晶解析、および高速 AFM (原子力顕微鏡) を用いた観察を試みた。結晶化可能な量の HA を得ることが難しいことから、結晶構造解析には至らなかったが、AFM により複合体が観察された。また同様の手法で A/Aichi/6/68(H3N2) の膜外領域を切り出し、結晶構造解析を行った結果、これまでに報告をされていない巨大な複合型糖鎖に相当する電子密度が観察され、これを Protein data Bank へ登録した。(川口 晶、鈴木忠樹、安武義晃 [産業技術総合研究所]、長谷川秀樹)

## 4. SARS コロナウイルスに関する研究

SARS 発症マウスモデルにおける IFN- $\gamma$  の投与効果

SARS-CoV のマウス馴化株の経鼻感染によって、半

年齢 BALB/c は SARS 様症状を示し、び慢性肺胞傷害と重度な肺水腫を発症する。このモデルにおける IFN- $\gamma$  の投与効果について、引き続き検討した。BALF 中の浸潤細胞とサイトカインの解析から、好中球が病態の増悪、T リンパ球の浸潤が促進と IL-10 産生が発症阻止に関与していることが示唆された。(永田典代、岩田奈織子、佐藤由子、佐多徹太郎、長谷川秀樹、森川 茂[獣医科学部])

#### 5. 海外からの侵入が危惧される野生鳥獣媒介性感染症の疫学、診断・予防法に関する研究

ハンタウイルスとフラビウイルスの病原性に関する共同研究を行っている。今年度は、ダニ媒介性脳炎ウイルス感染後の脳炎発症機序の解明と新規ワクチン評価系の確立を目的として、BALB/c を用いたウイルス血症モデルにおける神経病原性を解析した。その結果、ダニ媒介性脳炎ウイルス Sofjin 株感染早期には腸管、胸腺、脾臓、脳に感染性ウイルスが存在し、非常に強い神経親和性を示すことが判明した。本研究によって、BALB/c を用いたダニ媒介性脳炎ウイルスのウイルス血症モデルを確立し、そのウイルス動態と病理像を明らかにした。(永田典代、岩田奈織子、原嶋綾子 [非常勤職員]、佐藤由子、長谷川秀樹、早坂大輔 [長崎大学熱帯医学研究所]、荻和宏明 [北海道大学大学院])

#### 6. 痘瘡ワクチンの細胞培養弱毒生痘そうワクチンの安全性評価における病理学的研究

症型サル痘の発症機序を明らかにする目的で、これまでに実施したサル痘ウイルス実験的感染カニクイザルのうち、劇症化した 2 個体のリンパ系組織における病理像の特徴を明らかにした。いずれの個体も、リンパ節・胸腺においてリンパ球は減少し、特に、脾の B 領域を中心とした濾胞全体の壊死は重度であった。強い免疫不全状態が、病態に大きく関与することが病理学的に明らかになった。(永田典代、佐藤由子、岩田奈織子、鈴木忠樹、佐多徹太郎、長谷川秀樹、西條政幸 [ウイルス第一部]、森川 茂 [獣医科学部])

#### 7. 新規カルジオウイルスの病理学的診断法に関する研究

2007 年に報告されたヒト由来の新規の *Cardiovirus* 属 (1981 年、発熱した新生児の便から分離) である *Saffold virus* (SAFV) の病理学的診断法を確立することを目的としている。髄膜炎の原因として知られている主なピコルナウイルスの参照標本を作製し、免疫組織化学法による各種抗体の交差反応性について検討した結果、ホルマリン固定標本パラフィン包埋切片における SAFV3 および各種エンテロウイルス抗原を検出するシステムを確立した。パラフィン切片を用いた場合に、これらの抗体を用いて、SAFV とその他のエンテロウイルスの鑑別診断は可能である。(永田典代、小谷 治 [研究生]、鈴木忠樹、岩田奈織子、佐藤由子、長谷川秀樹、清水博之 [ウイルス第二部])

#### 8. HIV に関する研究

##### (1) HIV-1 感染者における抗ウイルス宿主因子の発現レベルと病態進行との相関性の有無

近年、HIV-1 複製を抑制するヒト特異的な抗ウイルス宿主因子として報告されてきた APOBEC3G、BST-2/tetherin、SAMHD1 の mRNA 発現量について、日豪の HIV-1 感染者の無刺激の末梢血単核球 56 人分から抽出したトータル RNA を用いてリアルタイム RT-PCR により解析した。その結果、いずれの宿主因子の発現レベルにおいても CD4 陽性細胞数および血中ウイルス量との相関関係は認められなかった。これについては無刺激の細胞を用いたのが原因と考え、現在、末梢血単核球をマクロファージに分化、更に IFN- $\alpha$  処理の有無による実験で再検討している。(張 延昭 [研究生]、立川愛 [東大医科研]、中村仁美 [東大医科研]、David Nolan [王立パース病院]、Simon Mallal [王立パース病院]、山岡昇司 [東京医科歯科大]、岩本愛吉 [東大医科研]、徳永研三)

##### (2) HIV-1 Vpu 蛋白による抗 BST-2/tetherin 作用機序に関する研究

抗ウイルス宿主因子 BST-2/tetherin を不活化する

HIV-1 Vpu 蛋白の補助因子としてはこれまでにユビキチン複合体構成蛋白  $\beta$ TrCP が報告されているが、それ以外に未知の宿主因子が関与する可能性が示唆されている。今回我々は Vpu の補助因子の探索を行い、Vpu 安定発現細胞の溶解液を用いた免疫沈降法後に、昨年とは異なるプロテオーム解析によって 9 種類の候補蛋白を同定した。候補蛋白の発現ベクターを作製しそれらを用いて、既知の Vpu 結合蛋白 Scamp3 を含めた免疫沈降実験を行った結果、2 種類の候補蛋白が Scamp3 と同程度に Vpu と相互作用を示すことが明らかになった。細胞内局在性実験で Scamp3 のみが Vpu と共局在した。現在、候補蛋白のジーンサイレンシング実験を行い、抗 BST-2/tetherin 活性における要求性を検討している。(小山貴芳[協力研究員]、Juan F. Arias [協力研究員]、徳永研三)

### (3) HIV-2 Vpx に不活化される抗ウイルス宿主因子の探索

樹状細胞 (DC) の HIV-1 に対する低感受性は新規抗ウイルス宿主因子 SAMHD1 の発現に規定されることが先頃報告されたが、SAMHD1 のみでは説明できない部分が依然として多い。今回我々は Vpx 発現 DC において特異的に分解される蛋白のスクリーニングを行い、SAMHD1 以外の Vpx 標的分子を探索した。昨年までに同定した 8 種類の候補蛋白の過剰発現実験を行った結果、いずれも HIV-1 の感染性に影響を与えることはなかった。免疫沈降実験により候補蛋白 8 種類のうち 3 種類が強力に Vpx と結合していることが明らかになった。この 3 種類の遺伝子を標的とする shRNA レンチベクターを構築、ジーンサイレンシング実験を行った結果そのうちの 1 つが Vpx の補助因子である可能性が示唆された。(小山貴芳[協力研究員]、Juan F. Arias [協力研究員]、徳永研三)

### (4) HIV-1 elite controller における HIV-1 Vif の抗 APOBEC3G 活性の低下

抗 HIV 治療無しで血中ウイルス量を不検出レベルに長期制御できる elite controller (EC) と呼ばれる患者

群が存在するが、その成立要因は不明である。今回、抗ウイルス宿主因子 APOBEC3G (A3G) を不活化する HIV-1Vif 蛋白の抗 A3G 活性について、米国及び独国の EC・急性期 (AI)・慢性期 (CP) 患者由来 Vif 発現ベクターを作製し、レポーターアッセイ系により比較検討した。EC 由来 Vif は CP・AI 由来と比べて有意に抗 A3G 活性が低下していた。EC 関連因子として既知の HLA-B\*57 及び HLA-B\*27 保有者を除いた解析でも同様であった。他の HLA class I とも有意な相関性も認められなかった。EC 由来 Vif に共通する変異型もないことから、個々の患者において起きる多様な変異が Vif の機能を低下させている可能性が考えられた。(菊地正[研究生] [東大医科研]、立川 愛[東大医科研]、Z.L. Brumme [Simon Fraser Univ]、B.D. Walker [Harvard, Univ]、岩本愛吉[東大医科研]、徳永研三、三浦聡之[長崎大])

### (5) APOBEC3G による Alu 転移抑制の分子生物学的および構造学的解析

我々はこれまでに、稀に癌を引き起こす原因にもなる LINE-1 及び Alu レトロトランスポソンの転移が、抗レトロウイルス宿主因子 APOBEC3 (A3)ファミリーにより抑制を受けること、A3G の抗 Alu 活性に関わる責任領域は N 末 30 アミノ酸であること、更にその領域が二量体化に関与することを見出した。今回、構造解析により、A3G の二量体化に重要なアミノ酸は 24-28 番目のアミノ酸であることを新たに予測し、それに基づき変異体を作製した結果、実際に二量体化能が失われ Alu 転移抑制能が消失することが明らかになった。更に A3G の二量体化能が LINE-1 転移の抑制にも重要であることから、A3G による Alu 及び LINE-1 レトロ転移抑制は共通のメカニズムによるものである可能性が示唆された。(Juan F. Arias [協力研究員]、小山貴芳[協力研究員]、横山 勝[病原体ゲノム解析研セ]、佐藤裕徳[病原体ゲノム解析研セ]、徳永研三)

## 9. 狂犬病に関する研究

ヒトへ狂犬病を伝播する感染動物の多くはイヌであ

るが、イヌ体内での狂犬病ウイルスの局在に関する報告は少ない。街上毒野外感染イヌ頭部をベトナム国 NIHE 研究所・Dr. Kieu Anh 博士より分与頂いた。抗狂犬病ウイルス抗体を用いた免疫組織化学的手法により、イヌ頭頸部におけるウイルス抗原分布を検討した。街上毒感染イヌ脳組織ではヒト症例と同様に、広範にウイルス抗原は分布しているが炎症反応に乏しかった。また、顎下腺では、腺房細胞にウイルス抗原が豊富に認められ、電子顕微鏡を用いた観察により成熟したウイルス粒子が確認された。しかしながら、マウス感染実験例では固定毒、街上毒ともに唾液中からウイルス遺伝子が検出されるが、大唾液腺にウイルス抗原は認められない。また、ヒト症例でも大唾液腺にはウイルス抗原は認められない。以上から、狂犬病ウイルスの宿主動物内局在は動物種により規定されていることが示唆された。(飛梅 実、佐藤由子、Kieu Anh [ベトナム・NIHE 研究所])

#### 10. 風疹ウイルスに関する研究

##### ・風疹ウイルスに対するポリクローナル抗体作製

風疹ウイルス (RV) に対する抗体は市販の抗体を含め、ホルマリン固定組織切片で使用できるものがない。そこで、ニュージーランドホワイト種のウサギに不活化 RV を抗原として免疫をし、ポリクローナル抗体の作製を試みた。タンパク量として 1 回につき 100 $\mu$ g を 4 回皮下免疫し、ウエスタンブロットで血清中の RV 抗体産生を確認した。現在、まだ検出可能な抗体は確認できておらず、定期的に免疫を続けている。(岩田奈織子、永田典代)

### III. ワクチンに関する研究

#### 1. 経鼻インフルエンザワクチンの開発

ヒトでの経鼻ワクチンの有効性について検討してきた。経鼻インフルエンザワクチンは、インフルエンザウイルスの感染阻止に働く気道粘膜上の分泌型 IgA 抗体を誘導することから、血清中の IgG 応対のみを誘導する現行の注射によるワクチンと比べて有効性が高いことが期待されている。現在、実用化に向けた健康人

ボランティアを募った臨床研究を行っている。本研究では、全粒子不活化ワクチン経鼻接種を施された健康人ボランティアにおいて、ワクチン接種に伴う副反応の評価、また年齢あるいは性別が抗体応答に与える影響を明らかにすることを目的とした。その結果、経鼻インフルエンザワクチンにより、鼻水、鼻づまりなど軽微な副反応を生じるものの重篤な副反応は認められなかった。さらに、誘導される抗体応答は年齢とともに減弱し、女性において高い傾向にあった。(相内 章 [併任]、鈴木忠樹、田村慎一 [客員研究員]、池田千将 [研究生]、長谷川秀樹)

#### 2. 経鼻インフルエンザワクチンにより鼻腔内に誘導される分泌型 IgA 抗体の性状解析

気道粘膜上に存在する分泌型 IgA は主に二量体 IgA(dIgA) から構成されるが、より大きな多量体 IgA(pIgA) から成る分泌型 IgA も存在することが知られている。本研究では、ヒトに経鼻インフルエンザワクチン接種後誘導される鼻腔中の pIgA のウイルス感染防御における役割を検討した。成人ボランティア 5 名にインフルエンザウイルスの全粒子不活化ワクチンを経鼻接種し、最終接種から 1 週間後に鼻洗浄液を回収した。鼻腔洗浄液から IgA を精製し生化学的解析を行った。その結果、鼻腔洗浄液中の IgA は単量体、二量体、多量体から成ることが明らかになった。いずれの抗体もウイルスを中和することが出来たが、pIgA は dIgA と同程度かそれ以上の中和能を有しており、pIgA は dIgA と同様にウイルス感染防御に寄与していることが示唆された。(鈴木忠樹、川口 晶、相内 章 [併任]、田村慎一 [客員研究員]、長谷川秀樹)

#### 3. フラビウイルスワクチンの開発

##### (1) デングウイルス様粒子発現ベクターの開発

フラビウイルスのうち、輸入症例が急激に増加しているデングウイルス (DENV) を中心にウイルス様粒子 (VLP) ワクチン開発研究を推進した。その結果、1) DENV1-4 型ウイルスの plaque/focus 定量法を確立した。2) DENV1-4 型 prM/E 蛋白質の抗原 ELISA 法を単ク



ローン抗体の組合せで樹立し、感染性 DENV も感度良く検出できる事を示した。3) Cellufine カラム法と Sephacryl ゲル濾過法の組合せで、効率良い粒子様抗原精製法が示唆された。4) 昨年報告した DENV 中和 domain を含む prM/E VLP 発現ベクター系で以下の成績を得た。①DENV prM-E の発現・分泌に他のシグナル配列が有効に作用する。②分泌 DENV 抗原では E と prM が相互作用をしている。③DENV E の膜貫通 domain は他の膜貫通 domain と置換可能である。④ DENV 主要中和 domain は他の prM-E バックボーンでも発現可能である。(小島朝人 [客員研究員]、鈴木忠樹、飛梅 実、高橋秀宗 [武蔵村山病院]、五味康行 [阪大微研会]、畠山昌和 [JNC]、長谷川秀樹)

(2) デングウイルス感染動物実験系とその病理学的評価系の確立

デングウイルス様粒子を用いたワクチン開発を目標として、感染動物実験系とその病理学的評価系の確立を目的としている。今年度は、分与された4つの血清型のデングウイルスを Vero 細胞に継代、馴化を行い、新生仔マウスにおける病原性を確認した。一方で、感染培養細胞およびマウス組織を用いて参照標本を作製し、ホルマリン固定およびパラフィン包埋標本におけるウイルス特異的モノクローナル抗体の交差反応性と至適条件の検討を行い、組織切片上のウイルス抗原検出系を確立した。(永田典代、小島朝人 [客員研究員]、鈴木忠樹、小谷 治、岩田奈織子、長谷川秀樹、高崎智彦 [ウイルス第一部])

#### 4. HTLV-1 ワクチンの開発

ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (Human T-cell leukemia virus type 1: HTLV-1) の主な感染経路は母乳を介した母子感染である。粘膜を介して感染する感染症には粘膜上で働く特異的分泌型 IgA 抗体が有効であり、母乳中にも積極的に分泌される事が知られている。母親に対してワクチン接種を行い母乳中に分泌型 IgA 抗体を誘導することで、授乳を介した感染リスクを低減できる可能性がある。本研究では、マウスを用いて

ワクチン接種により母乳中に誘導される抗体応答の評価をおこなった。その結果、皮下ワクチン接種は経鼻ワクチン接種と比較して、血清中に抗 HTLV-1 gp46 にたいする IgG 抗体を強く誘導し、それを反映する形で母乳中へ特異的な IgG 抗体が誘導されることが明らかになった。(泉地恭輔 [研究生]、鈴木忠樹、長谷川秀樹)

#### 5. SARS-CoV のワクチンに関する研究

(1) UV 不活化 SARS-CoV (UV-V) の副反応機序の研究

UV-V 免疫で産生された抗体がウイルスチャレンジ後、肺局所での好酸球浸潤との関連性について昨年度行った実験の確認を行った。UV-V 免疫マウス血清、UV-V と Toll-like receptor リガンドをアジュバントとして一緒に免疫したマウス血清 (UV-V+TLR) および SARS-CoV 感染マウス血清をウイルスチャレンジ数時間前にナイーブマウスに腹腔内投与した。また UV-V 免疫したマウスには SARS-CoV 感染マウス血清あるいは UV-V+TLR 免疫マウス血清を同様に投与した。ウイルス感染 3 日後に肺の病理を調べた結果、UV-V 免疫マウス血清を投与したマウスの肺に好酸球浸潤は見られなかった。また SARS-CoV 感染マウス血清を投与した UV-V 免疫マウスの肺には好酸球の浸潤が見られ、浸潤抑制は起こっていなかった。UV-V 免疫により産生された抗体がウイルス感染後の好酸球誘導に関与する可能性は低いと考えられる。(岩田奈織子、永田典代、佐藤由子、横田恭子 [免疫部]、森川 茂 [獣医科学部]、長谷川秀樹)

(2) UV 不活化 SARS-CoV (UV-V) の副反応機序の研究

UV-V ワクチン免疫後の感染肺における好酸球浸潤とメモリー T 細胞の関連性について調べた。UV-V を BALB/c マウスに 6 週間隔で 2 回皮下免疫し、最終免疫 7 日後に免疫群および非免疫群それぞれに抗 CD4 抗体、抗 CD8 抗体あるいは Isotype control を一日おきに 3 回腹腔内投与し、CD4 枯渇群、CD8 枯渇群、対照群とした。抗体の最終投与 1 日後にマウス馴化

SARS-CoV を経鼻接種し、10 日間の臨床観察を行った。組織学的に UV-V 免疫群は急性肺障害の像を呈しなかったが、血管周囲に好酸球を含む炎症細胞の浸潤が見られた。この細胞浸潤はいずれの枯渇群でも認められ、その浸潤細胞数も対照群と有意差はなかった。サイトカイン発現は UV-V 免疫群 3 群の中で有意差はなかった。これらの結果から、感染後の肺の好酸球浸潤にメモリー T 細胞は、関与していないと考えられた。

(岩田奈織子、永田典代、佐藤由子、横田恭子[免疫部]、森川 茂[獣医科学部]、長谷川秀樹)

#### IV. プリオンに関する研究

##### 1. BSE 由来プリオンの感染性を評価する新規トランスジェニックマウスの開発

プリオンが持続感染可能な神経芽細胞腫由来細胞株 N2a から再クローニングにより樹立されたプリオン高感受性細胞 N2a-5 と低感受性の N2a-1 の比較 2 次元電気泳動法から、プリオン感染成立に関与すると考えられる生体側因子 *peripherin* を同定した。この分子を過剰発現するトランスジェニックマウスでは BSE 由来プリオン (和歌山株をマウスで 3 代経代したもの) 感染脳乳剤 0.02%、20ul を脳内接種したところ、健常マウスに比べ優位なプリオン病発症期間の短縮がみとめられた。さらに低濃度の脳乳剤を接種した場合、コントロールマウスと比べ顕著な発症時間の短縮を認めた。この結果より微量なプリオンの病原性評価系として *peripherin* トランスジェニックマウスが有効であることを示した。(飛梅 実、佐藤由子)

##### 2. ヒトプリオン病の早期診断系の開発

クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) に代表されるプリオン病の診断は、脳組織中よりの異常型プリオンの検出により確定されるが、生検は患者への負担が大きい。CJD ではプリオン感染に伴い神経細胞中に存在する 14-3-3 蛋白質が髄液中に特異的に放出されることが報告されている。我々はウエスタンブロット法を用いた定量的髄液中 14-3-3 蛋白質濃度測定法を開発し、各病院からの検査依頼に応じている。また、各種プリ

オン病において 14-3-3 濃度測定系が有効であるか否かについて、サルを用いたプリオン病感染モデル系での 14-3-3 濃度測定を行っている。この結果、BSE 由来プリオンの感染により引き起こされるヒトプリオン病 (vCJD) のモデルである BSE 接種サルの経時的な髄液検査から BSE 感染サルモデルにおいても病態の進行に付随し髄液中 14-3-3 蛋白質濃度の上昇が認められることを明らかにしている。(飛梅 実、佐藤由子)

#### V. 厚生労働省共同利用機器の運用

##### 1. SU6600 形低真空分析走査電子顕微鏡の運用

平成 24 年度も順調に運用された。4 月 28 日 (土) に上の階より水漏れがあり (水道管破裂)、本体キーボード部分が水を被ったが、発見が早かった為、大きなトラブルにならずに済んだ。

本年度中に処理した検体数は 132 検体で、その内訳は感染研内部 111 検体、共同研究 8 検体、外部のみ 13 検体であった。そのうち 8 検体は免疫 SEM の依頼であった。また、見学者の対応は 11 回、90 名であった。公務員が 12 名、学生ら 24 名、一般 28 名 (一般公開の見学者)、外国人 26 名であった。

(齋藤典子[期間業務職員])

#### VI. 機器管理運営委員会機器の運用

##### 1. 戸山庁舎透過型電子顕微鏡

総依頼数 21 件、樹脂包埋検体数 42 検体 (320 ブロック)、ネガティブ染色数 52 検体であった。依頼者は、細菌第一部・獣医科学部・病原体ゲノム解析研究センター・ウイルス第一部・感染病理部であった。

(片岡紀代[期間業務職員])

##### 2. 村山庁舎透過及び走査電子顕微鏡

本年度の総依頼件数は 25 件であり、透過電子顕微鏡利用は 20 件、走査電子顕微鏡は 5 件であった。また、本年度も Robert Koch 研究所主催の電子顕微鏡学的ウイルス診断の外部評価 (External Quality Assurance Scheme in EM Virus Diagnosis EQA-EMV) に参加し、これを検査実施者の教育訓練の一環とした。依頼者は感

染病理部の他、ウイルス第一部、ウイルス第二部、ウイルス第三部、インフルエンザウイルス研究センター、病原体ゲノム解析研究センター、バイオセーフティ管理室、感染症疫学センター、細菌第二部であった。(片岡紀代[期間業務職員]、竹内佳子[非常勤職員]、藤野美穂子[期間業務職員]、鈴木忠樹、岩田奈織子、永田典代、長谷川秀樹)

## 品質管理に関する業務

### 1. 検定検査

なし。

### 2. 行政検査

伝達性海綿状脳症 (TSE) スクリーニング検査に関する外部精度管理試験の実施

TSE スクリーニング検査を実施している国内の検査機関に対して、厚生労働省・医薬食品局食品安全部監視安全課からの依頼により、健常マウスおよびスクレールピー感染マウスの脳乳剤を標準検体とした精度管理試験を実施した(平成24年8月～平成25年3月。33機関について実施)。統計解析した試験結果を監視安全課へ報告した。(飛梅 実、長谷川秀樹[感染病理部]、萩原健一、中村優子、花田賢太郎[細胞科学部])

## 国際協力関係業務

(1) 中島典子: ベトナムハノイ小児病院、熱帯感染症研究所附属病院におけるインフルエンザ診断に関する研究・技術指導を行った。

(2) 阿部賢治: ベトナム、カンボジア、タイ、ミャンマー、中国の大学および医療機関における病理、血清、ウイルス、遺伝子診断に関する研究・技術指導、現地セミナーを実施した。

(3) 永田典代: JICA 研修「Laboratory diagnosis techniques for the control of vaccine preventable diseases, including poliomyelitis and measles ポリオ及び麻疹を含むワクチン予防可能疾患の世界的制御のための実験室診断技術」。ワクチン品質評価における動物実験の内容を紹介した。(平成25年1月22日)

(4) 飛梅 実: ベトナム NIHE 研究所、ワクチン接種

後に狂犬病ウイルスに感染、狂犬病を発症したイヌの病理学的診断並びにウイルス分離を行った。

## 発表業績一覧

### I. 誌上発表

#### 1. 欧文発表

- 1) Fukumoto H, Sato Y, Hasegawa H, Katano H: Frequent detection of Merkel cell polyomavirus DNA in sera of HIV-1-positive patients. *Virology* 2013 Mar 13;10:84.
- 2) Shimodaira K, Okubo Y, Ochiai E, Nakayama H, Katano H, Wakayama M, Shinozaki M, Ishiwatari T, Sasai D, Tochigi N, Nemoto T, Saji T, Kamei K, Shibuya K: Gene expression analysis of a murine model with pulmonary vascular remodeling compared to end-stage IPAH lungs. *Respir Res* 2012, 13:103.
- 3) Ogawa-Goto K, Ueno T, Oshima K, Yamamoto H, Sasaki J, Fujita K, Sata T, Taniguchi S, Kanda Y, Katano H: Detection of active human cytomegalovirus by the promyelocytic leukemia body assay in cultures of PBMCs from patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *J Med Virol* 2012, 84:479-486.
- 4) Nakano K, Katano H, Tadagaki K, Sato Y, Ohsaki E, Mori Y, Yamanishi K, Ueda K: Novel monoclonal antibodies for identification of multicentric Castleman's disease; Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-encoded vMIP-I and vMIP-II. *Virology* 2012, 425:95-102.
- 5) Nakajima N, Sato Y, Katano H, Hasegawa H, Kumasaka T, Hata S, Tanaka S, Amano T, Kasai T, Chong JM, Iiduka T, Nakazato I, Hino Y, Hamamatsu A, Horiguchi H, Tanaka T, Hasagawa A, Kanaya Y, Oku R, Oya T, Sata T: Histopathological and immunohistochemical findings of 20 autopsy cases with 2009 H1N1 virus infection. *Mod Pathol* 2012, 25:1-13.
- 6) Katano H, Sato S, Sekizuka T, Kinumaki A, Fukumoto H, Sato Y, Hasegawa H, Morikawa S, Saijo M,

- Mizutani T, Kuroda M: Pathogenic characterization of a cervical lymph node derived from a patient with Kawasaki disease. *Int J Clin Exp Pathol* 2012, 5:814-823.
- 7) Kamiyama T, Ohshima N, Satoh H, Fukumoto H, Katano H, Imakado S: Metachronous merkel cell carcinoma on both cheeks. *Acta Derm Venereol* 2012, 92:54-56.
- 8) Ishiwada N, Takada N, Okunushi T, Hishiki H, Katano H, Nakajima N, Kohno Y: Rhabdomyolysis associated with influenza A/H1N1 2009 infection in a pediatric patient. *Pediatr Int* 2012, 54:703-705.
- 9) Goto H, Kariya R, Shimamoto M, Kudo E, Taura M, Katano H, Okada S: Antitumor effect of berberine against primary effusion lymphoma via inhibition of NF-kappaB pathway. *Cancer Sci* 2012, 103:775-781.
- 10) Ablordey A, Amissah DA, Aboagye IF, Hatano B, Yamazaki T, Sata T, Ishikawa K, Katano H: Detection of *Mycobacterium ulcerans* by the loop mediated isothermal amplification method. *PLoS Negl Trop Dis* 2012, 6:e1590.
- 11) Sugamata R, Dobashi H, Nagao T, Yamamoto K, Nakajima N, Sato Y, Aratani Y, Oshima M, Sata T, Kobayashi K, Kawachi S, Nakayama T, Suzuki K: Contribution of neutrophil-derived myeloperoxidase in the early phase of fulminant acute respiratory distress syndrome induced by influenza virus infection. *Microbiol Immunol.* 2012 Mar;56(3):171-182. (Epub 2011 Dec 30.)
- 12) Nakajima N, Van Tin N, Sato Y, Thach HN, Katano H, Diep PH, Kumasaka T, Thuy NT, Hasegawa H, San LT, Kawachi S, Liem NT, Suzuki K, Sata T : Pathological study of archival lung tissues from five fatal cases of avian H5N1 influenza in Vietnam. *Mod Pathol.* 2012 Nov 23. [Epub ahead of print]
- 13) Ohnishi K, Takahashi Y, Kono N, Nakajima N, Mizukoshi F, Misawa S, Yamamoto T, Mitsuki YY, Fu S, Hirayama N, Ohshima M, Ato M, Kageyama T, Odagiri T, Tashiro M, Kobayashi K, Itamura S, Tsunetsugu-Yokota Y: Newly established monoclonal antibodies for immunological detection of H5N1 influenza virus. *Jpn J Infect Dis.* 2012;65(1):19-27.
- 14) Tokunaga K: HIV-1 Vpu and BST-2/tetherin: Enemies at the Gates. *Current HIV Res.* 2012, 10: 275-276.
- 15) Arias JF, Iwabu Y, Tokunaga K: Sites of action of HIV-1 Vpu in BST-2/tetherin downregulation. *Current HIV Res.* 2012, 10: 283-291.
- 16) Fujita H, Fujimoto K, Tokunaga K, Tanaka Y: Intracellular Logistics of BST-2/Tetherin. *Current HIV Res* 2012, 10: 321-326.
- 17) Arias JF, Koyama T, Kinomoto M, Tokunaga K: Retroelements versus APOBEC3 family proteins: No great escape from the magnificent seven. *Front Microbiol* 2012, 3:275.
- 18) Zheng Y-H, Jeang K-T, Tokunaga K: Host Restriction Factors in Retroviral Infection: Promises in Virus-Host Interaction. *Retrovirology* 2012, 9:112.
- 19) Koyama T, Sun B, Tokunaga K, Tatsumi M, Ishizaka Y: DNA damage aids HIV-1 infection of macrophages by overcoming integrase inhibition. *Retrovirology* 2013, 10:21.
- 20) Chutiwitoonchai N, Hiyoshi M, Hiyoshi-Yoshidomi Y, Hashimoto M, Tokunaga K, Suzu S: Characteristics of IFITM, the newly identified IFN-inducible anti-HIV-1 family proteins. *Microbes Infect* 2013, 15:280-290.
- 21) Fujita H, Iwabu Y, Tokunaga K, Tanaka Y: Membrane-associated RING-CH (MARCH) 8 mediates the ubiquitination and lysosomal degradation of the transferrin receptor. *J Cell Sci.* in press
- 22) Aina A, Tamura S, Suzuki T, Ito R, Asanuma H, Tanimoto T, Gomi Y, Manabe S, Ishikawa T, Okuno Y, Odagiri T, Tashiro M, Sata T, Kurata T, Hasegawa H: Characterization of neutralizing antibodies in adults after intranasal vaccination with an inactivated influenza vaccine. *J Med Virol* 2012, Feb 84(2):336-344.

- 23) Nagakawa K, Niikura K, Suzuki T, Matsuo Y, Igarashi M, Sawa H, Ijiro K: Virus Capsid Coating of Gold Nanoparticles via Cysteine–Au Interactions and Their Effective Cellular Uptakes. *Chemistry Letters* 2012, Jan 41(1):113-115.
- 24) Takeuchi K, Nagata N, Kato SI, Ami Y, Suzaki Y, Suzuki T, Sato Y, Tsunetsugu-Yokota Y, Mori K, Van Nguyen N, Kimura H, Nagata K: Wild-type measles virus with the hemagglutinin protein of the edmonston vaccine strain retains wild-type tropism in macaques. *J Virol* 2012, Mar 86(6):3027-3037.
- 25) Suzuki T, Semba S, Sunden Y, Orba Y, Kobayashi S, Nagashima K, Kimura T, Hasegawa H, Sawa H: Role of JC virus agnoprotein in virion formation. *Microbiol Immunol* 2012, Sep 56(9):639-646.
- 26) van Riet E, Ainai A, Suzuki T, Hasegawa H: Mucosal IgA responses in influenza virus infections; thoughts for vaccine design. *Vaccine* 2012, Aug 30(40):5893-5900.
- 27) Sasaki I, Hoshino K, Sugiyama T, Yamazaki C, Yano T, Iizuka A, Hemmi H, Tanaka T, Saito M, Sugiyama M, Fukuda Y, Ohta T, Sato K, Ainai A, Suzuki T, Hasegawa H, Toyama-Sorimachi N, Kohara H, Nagasawa T, Kaisho T: Spi-B is critical for plasmacytoid dendritic cell function and development. *Blood* 2012, Dec 6 120(24):4733-4743.
- 28) Muto NA, Yoshida R, Suzuki T, Kobayashi S, Ozaki H, Fujikura D, Manzoor R, Muramatsu M, Takada A, Kimura T, Sawa H: Inhibitory effects of an M2-specific monoclonal antibody on different strains of influenza A virus. *Jpn J Vet Res* 2012, Aug 60(2-3):71-83.
- 29) Sakai K, Nagata N, Ami Y, Seki F, Suzaki Y, Iwata-Yoshikawa N, Suzuki T, Fukushi S, Mizutani T, Yoshikawa T, Otsuki N, Kurane I, Komase K, Yamaguchi R, Hasegawa H, Saijo M, Takeda M, Morikawa S: Lethal canine distemper virus outbreak in cynomolgus monkeys in Japan in 2008. *J Virol* 2013, Jan 87(2):1105-1114.
- 30) Okamoto S, Yoshii H, Matsuura M, Kojima A, Ishikawa T, Akagi T, Akashi M, Takahashi M, Yamanishi K, and Mori Y: Poly- $\gamma$ -glutamic acid nanoparticles and aluminum adjuvant used as an adjuvant with a single dose of Japanese encephalitis virus-like particles provides effective protection from Japanese encephalitis virus. *Clin Vaccine Immunol* 2012, 19: 17-22.
- 31) Kuroda M, Sekizuka T, Shinya F, Takeuchi F, Kanno T, Sata T, Asano S: Detection of a Possible Bioterrorism Agent, *Francisella* sp., in a Clinical Specimen by Use of Next-Generation Direct DNA Sequencing. *J Clin Microbiol* 2012, 50(5):1810-1812.
- 32) Asano S, Mori K, Yamazaki K, Sata T, Kanno T, Sato Y, Kojima M, Fujita H, Akaike Y, Wakasa H: Temporal differences of onset between primary skin lesions and regional lymph node lesions for tularemia in Japan: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 19 skin cases and 54 lymph node cases. *Virchows Arch* 2012, 460(6):651-658
- 33) Tseng CT, Sbrana E, Iwata-Yoshikawa N, Newman PC, Garron T, Atmar RL, Peters CJ, Couch RB: Immunization with SARS Coronavirus Vaccines Leads to Pulmonary Immunopathology on Challenge with the SARS Virus. *PLoS One* 2012, 7(4):e35421. Epub 2012 Apr 20.
- 34) Nomura T, Yamamoto H, Shiino T, Takahashi N, Nakane T, Iwamoto N, Ishii H, Tsukamoto T, Kawada M, Matsuoka S, Takeda A, Terahara K, Tsunetsugu-Yokota Y, Iwata-Yoshikawa N, Hasegawa H, Sata T, Naruse TK, Kimura A, Matano T: Association of major histocompatibility complex class I haplotypes with disease progression after simian immunodeficiency virus challenge in Burmese rhesus macaques. *J Virol* 2012, Jun 86(12):6481-6490.
- 35) Wang H, Yuan Z, Barnes E, Yuan M, Li C, Fu Y, Xia X, Li G, Newton P, Vongsouvath M, Klenerman P, Pybus OG, Murphy D, Abe K, Lu L: Eight novel hepatitis C

- virus genomes reveal the changing taxonomic structure of genotype 6. *J Gen Virol* 2013, 94: 76-80.
- 36) Zhang Y, Wu Y, Ye S, Wang T, Zhao R, Chen F, Abe K, Jin X: The response to interferon is influenced by hepatitis B virus genotype in vitro and in vivo. *Virus Res* 2013, 171: 65-70.
- 37) Pham VH, Nguyen TV, Nguyen TT, Dang LD, Hoang NH, Nguyen TV, Abe K: Rubella epidemic in Vietnam: characteristic of rubella virus genes from pregnant women and their fetuses/newborns with congenital rubella syndrome. *J Clin Virol* 2013, 57: 152-156.
- 38) Taniguchi S, Sayama Y, Nagata N, Ikegami T, Miranda ME, Watanabe S, Iizuka I, Fukushi S, Mizutani T, Ishii Y, Saijo M, Akashi H, Yoshikawa Y, Kyuwa S, Morikawa S: Analysis of the humoral immune responses among cynomolgus macaque naturally infected with Reston virus during the 1996 outbreak in the Philippines. *BMC Vet Res* 2012, Oct 11;8:189
- 39) Abe Y, Fujii K, Nagata N, Takeuchi O, Akira S, Oshiumi H, Matsumoto M, Seya T, Koike S: The toll-like receptor 3-mediated antiviral response is important for protection against poliovirus infection in poliovirus receptor transgenic mice. *J Virol* 2012, Jan 86(1):185-194.
- 40) Seto T, Nagata N, Yoshikawa K, Ichii O, Sanada T, Saasa N, Ozaki Y, Kon Y, Yoshii K, Takashima I, Kariwa H: Infection of Hantaan virus strain AA57 leading to pulmonary disease in laboratory mice. *Virus Res* 2012, Jan 163(1):284-290.
- 41) Wong KT, Ng KY, Ong KC, Ng WF, Shankar SK, Mahadevan A, Radotra B, Su IJ, Lau G, Ling AE, Chan KP, Macorelles P, Vallet S, Cardoso MJ, Desai A, Ravi V, Nagata N, Shimizu H, Takasaki T: Enterovirus 71 encephalomyelitis and Japanese encephalitis can be distinguished by topographic distribution of inflammation and specific intraneuronal detection of viral antigen and RNA. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2012, Aug 38(5):443-453.
- 42) Nakato G, Hase K, Suzuki M, Kimura M, Ato M, Hanazato M, Tobiume M, Horiuchi M, Atarashi R, Nishida N, Watarai M, Imaoka K, Ohno H: Brucella abortus exploits a cellular prion protein on intestinal M cells as an invasive receptor. *J Immunol* 2012, Aug 15;189(4):1540-1544.
- 43) Inoue N, Matsushita M, Fukui Y, Yamada S, Tsuda M, Higashi C, Kaneko K, Hasegawa H, Yamaguchi T: Identification of a varicella-zoster virus replication inhibitor that blocks capsid assembly by interacting with the floor domain of the major capsid protein. *J Virol* 2012, Nov 86(22):12198-12207.
- 44) Tanaka M, Kato A, Satoh Y, Ide T, Sagou K, Kimura K, Hasegawa H, Kawaguchi Y: Herpes simplex virus 1 VP22 regulates translocation of multiple viral and cellular proteins and promotes neurovirulence. *J Virol* 2012, May 86(9):5264-5277.
2. 和文発表
- 1) 長谷川秀樹: 基礎医学とのダイアログ 経鼻粘膜投与型インフルエンザワクチンの開発. *THE LUNG perspectives* 2012, 20(4): 418-422.
- 2) 相内 章, 浅沼秀樹, 長谷川秀樹: 経鼻投与型インフルエンザワクチンの実用化に向けて. *インフルエンザ* 2012, 13(3): 199-204.
- 3) 大田泰徳, 比島恒和, 望月 眞, 児玉良典, 片野晴隆: カレントトピックス エイズ関連リンパ腫の病理診断. *病理と臨床* 2012, 30: 195-203.
- 4) 片野晴隆, 佐藤由子, 佐多徹太郎, 長谷川秀樹: 病原体の同定. *病理解剖マニュアル 病理と臨床* 2012, 30: 269-277.
- 5) 片野晴隆: ヒトヘルペスウイルス8とカポジ肉腫. *感染症* 2012, 42: 38-43.
- 6) 片野晴隆: 「臓器移植患者における感染病理学的診断」臓器移植患者の予後およびQOLの向上のための真菌やウイルス感染症の予防・診断・治療に関する研究班 編集 臓器移植患者におけるヘルペスウイルス感染症の診断・治療・予防マニュアル

2012, 3 p73-83.

- 7) 山本真由美, 渋谷佳直, 加納宏行, 清島真理子, 荒木麻里, 和泉智子, 福本瞳, 片野晴隆: メルケル細胞ポリオーマウイルスが検出されたメルケル細胞癌の3例. 皮膚科の臨床 2012, 8 54 巻 p1152-1157.
- 8) 中島典子, 長谷川秀樹: インフルエンザウイルス感染症の病理. 医学のあゆみ 2012, 241 巻 1 号: 4/7,
- 9) 鈴木忠樹, 長谷川秀樹: HTLV-1 と白血病・リンパ腫. 病理と臨床 2013, 31(2): 146 -150.

## II. 学 会 発 表

### 1. 国際学会

- 1) Tobiume M, Sata T, Hasegawa H: Over expression of Peripherin enhances progression of prion disease in mice. Prion 2012, Amsterdam, Netherland, May, 2012
- 2) Katano H, Sakamoto K, Sekizuka T, Sato Y, Hasegawa H, Kuroda M: Expression profiles of KSHV-encoded miRNAs in KSHV-associated diseases 2012 International Congress on Oncogenic Herpesviruses and Associated Diseases. Philadelphia, USA, July, 2012
- 3) Kikuchi T, Iwabu Y, Kawana-Tachikawa A, Koga M, Hosoya N, Nomura S, Brumme ZL, Jessen H, Kelleher A, Markowitz M, Pereyra F, Trocha A, Walker BD, Iwamoto A, Tokunaga K, Miura T: Anti-APOBEC3G activity of HIV-1 Vif protein from elite controllers is attenuated compared to those from untreated chronic progressors or those from individuals with acute infection. XIX International AIDS Conference, Washington D.C., USA, July, 2012
- 4) Sakamoto K, Hishima T, Sato Y, Hasegawa H, Katano H: Expression profiles of Epstein-Barr virus (EBV)-encoded miRNAs in EBV-associated lymphomas. International Herpesvirus Workshop 2012, August, 2012
- 5) Abe K: Invited lecture: Animal models for human hepatitis B. 7th National Conference of Vietnamese Association for Hepatology. Danang, Vietnam, August, 2012

- 6) Nakajima N, Van Tin N, Sato Y, Thach HN, Katano H, Pho Hong Diep, Kumasaka T, Nguyen Trung Thuy, Hasegawa H, Luong Thi San, Kawachi S, Nguyen Thanh Liem, Suzuki K and Sata T: Pathological study of formalin-fixed paraffin-embedded lung tissues with H5N1 influenza infection in Vietnam. Severe Influenza: Burden, Pathogenesis and Management (Second isirv Antiviral Group Conference), Hanoi, Vietnam, October, 2012

- 7) Suzuki T, Orba Y, Makino Y, Sunden Y, Okada Y, Kimura T, Sata T, Hasegawa H, Hall WW, Sawa H: Disruption of AP-3 complex mediated vesicular trafficking by the JC polyomavirus agnoprotein is fundamental to viroporin activity and virus replication The 34th NAITO CONFERENCE on Infection, Immunity and their Control for Health: Mucosal Barrier, Pathogen and Vaccine, Sapporo, Japan, October, 2012

- 8) Nagata N, Kataoka M, Sato Y, Sakai K, Iwata N, Suzuki T, Saijo M, Morikawa S, Kurane I, Sata T, Hasegawa H: Case reports with diagnostic electron microscopy and pathology for infectious diseases. The past five years experience, from 2007 to 2011. Glienicke Workshop on Electron Microscopy in Infectious Diseases - Diagnostics and Research 2012, Berlin, Germany, October, 2012

- 9) Inui A, Fujisawa T, Tsunoda T, Kawamoto M, Ijichi S, Sogo T, Komatsu H, Ih-Jen Su, Abe K: Hepatitis B virus associated hepatocarcinogenesis in Asian children. 4th World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (WCPGHAN), Taipei, Taiwan, November, 2012

### 2. 国内学会

- 1) 片野晴隆, 比島恒和, 佐藤由子, 長谷川秀樹: EBV 関連腫瘍における EBV がコードする miRNA の発現. 第 101 回 日本病理学会総会 (東京) 2012 年 4 月

- 2) 中島典子, 佐藤由子, 片野晴隆, 熊坂利夫, 佐多徹太郎, 長谷川秀樹: 高病原性 H5N1 鳥インフルエンザウイルス感染症で死亡したベトナム小児例の病理学的解析. 第 101 回日本病理学会総会 (東京) 2012 年 4 月
- 3) 鈴木忠樹, 片野晴隆, 佐藤由子, 澤 洋文, 佐多徹太郎, 長谷川秀樹: 進行性多巣性白質脳症における JC ウイルス後期蛋白質発現動態の免疫組織化学的検討. 第 101 回日本病理学会総会 (東京) 2012 年 4 月
- 4) 永田典代, 佐藤由子, 岩田奈織子, 鈴木忠樹, 倉田毅, 佐多徹太郎, 長谷川秀樹: サル痘ウイルス感染後カニクイザルにおける劇症化の病態解析. 第 101 回日本病理学会 (東京) 2012 年 4 月
- 5) 鈴木忠樹: インフルエンザウイルス RNA ポリメラーゼ三量体形成機構の解析. ナノバイオ国際共同研究教育拠点第 1 回若手国内シンポジウム (神戸) 2012 年 6 月
- 6) 鈴木忠樹: 蛍光タンパク質再構成法を用いたインフルエンザウイルス RNA ポリメラーゼ形成機構の解析. 第 32 回ヒューマンサイエンス基礎研究講習会 (東京) 2012 年 6 月
- 7) 乾あやの, 角田知之, 十河 剛, 小松陽樹, 藤澤知雄, 阿部賢治: 小児期の HBV 関連肝細胞癌の発生に関する検討. 第 48 回日本肝臓学会総会 (金沢) 2012 年 6 月
- 8) 片野晴隆, 坂本康太, 関塚剛, 佐藤由子, 長谷川秀樹, 黒田誠: KSHV 関連疾患におけるウイルス miRNA の発現. 第 9 回 EB ウイルス研究会 (鳥取) 2012 年 7 月
- 9) Nagata Noriyo: Pathological study of enterovirus 71 in animal models. Current Progress in Enterovirus 71 Research in the Asia - Pacific Region. 第 16 回日本神経ウイルス研究会シンポジウム (東京) 2012 年 8 月
- 10) 片野晴隆: エイズ剖検例における日和見感染症と腫瘍の実態. 第 26 回 日本エイズ学会学術集会総会 (横浜) 2012 年 11 月
- 11) 長谷川秀樹: 次世代ワクチンとしての経鼻インフルエンザワクチン. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会 (大阪) 2012 年 11 月
- 12) 山本典生, 浅沼秀樹, 佐藤佳代子, 中内美奈, 高橋仁, 許斐奈美, 相内 章, 長谷川秀樹, 田代真人: 細胞培養もしくは鶏卵で製造されたインフルエンザワクチンの品質管理試験および免疫応答への影響. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会 (大阪) 2012 年 11 月
- 13) 菅野隆行, 長谷川秀樹, 片野晴隆: KSHV 細胞間感染のメカニズムの探索. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会 (大阪) 2012 年 11 月
- 14) 佐々木純, 上野智規, 片野晴隆, 佐多徹太郎, 後藤希代子: HCMV 臨床分離株の上皮細胞-細胞間感染の PML 法による機構解析. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会 (大阪) 2012 年 11 月
- 15) 福本 瞳, 佐藤由子, 長谷川秀樹, 片野晴隆: 血清・臓器中のメルケル細胞ポリオーマウイルスおよびヒトポリオーマウイルス 6, 7 DNA の検出. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会 (大阪) 2012 年 11 月
- 16) 橋本 楓, 山田壮一, 片野晴隆, 福地早希, 佐藤 由子, 森石恆司, 井上直樹: モルモット妊娠動物モデルを用いたサイトメガロウイルス糖蛋白 B サブユニットワクチンの効果機序の解析. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会 (大阪) 2012 年 11 月
- 17) 山田壮一, 橋本 楓, 福地早希, 片野晴隆, 佐藤由子, 金井亨輔, 井上直樹: 胎盤組織培養系の樹立とウイルス感染動態の解析. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会 (大阪) 2012 年 11 月
- 18) 藤田和将, 上野智規, 片野晴隆, 後藤希代子: リアルタイム PCR 法を用いた HCMV UL144 遺伝子の遺伝子型識別および定量法の開発. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会 (大阪) 2012 年 11 月
- 19) 福地早希, 山田壮一, 片野晴隆, 橋本 楓, 佐藤由子, 森石恆司, 井上直樹: モルモットサイトメガロウイルス (GPCMV) を用いた先天性感染病態の解析. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会 (大阪) 2012



- 年 11 月
- 20) 鈴木忠樹, 片野晴隆, 大場靖子, 小林進太郎, 佐藤由子, 佐多徹太郎, 澤 洋文, 長谷川秀樹: JC ウィルス後期蛋白質に対する特異抗体を用いた進行性多巣性白質脳症の免疫組織化学的診断法の比較検討. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会 (大阪) 2012 年 11 月
- 21) 小谷 治, 鈴木忠樹, Naem Asif, 岩田奈織子, 中島典子, 片野晴隆, 田口文広, 長谷川秀樹, 清水博之, 永田典代: 新生仔マウスにおける新規ヒトカルジオウイルス (Saffold virus) の神経病原性の解析. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会 (大阪) 2012 年 11 月
- 22) 張 延昭, 岩部幸枝, 立川 (川名) 愛, 中村仁美, David Nolan, Simon Mallal, 長谷川秀樹, 山岡昇司, 岩本愛吉, 徳永研三: HIV-1 感染者における抗ウイルス宿主因子の発現レベルと病態進行との相関性の有無. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会 (大阪) 2012 年 11 月
- 23) 小山貴芳, Juan F. Arias, 岩部幸枝, 徳永研三: HIV-2 Vpx に不活化される抗ウイルス宿主因子の探索. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会 (大阪) 2012 年 11 月
- 24) Juan F Arias, 小山貴芳, 岩部幸枝, 横山 勝, 佐藤裕徳, 長谷川秀樹, 徳永研三: APOBEC3G による Alu 転移抑制の分子生物学的および構造学的解析. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会 (大阪) 2012 年 11 月
- 25) 菊地 正, 岩部幸枝, 立川 (川名) 愛, 古賀道子, 野村滋, 細谷紀彰, Zabrina L. Brumme, Heiko Jessen, Anthony D. Kelleher, Martin Markowitz, Florencia Pereyra, Alicja Trocha, Bruce D. Walker, 岩本愛吉, 徳永研三, 三浦聡之: HIV-1 elite controller における HIV-1 Vif の抗 APOBEC3G 活性の低下. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会 (大阪) 2012 年 11 月
- 26) 永田典代, 岩田奈織子, 早坂大輔, 佐藤由子, 小島朝人, 佐多徹太郎, 長谷川秀樹: BALB/c マウスを用いた脳炎関連フラビウイルスの病原性の比較.
- 第 60 回日本ウイルス学会学術集会 (大阪) 2012 年 11 月
- 27) 岩田奈織子, 永田典代, 鈴木忠樹, 佐藤由子, 横田恭子, 西條政幸, 森川 茂, 長谷川秀樹: SARS-CoV 感染動物モデルを用いた UV 不活化 SARS-CoV の副反応発生機序について. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会 (大阪) 2012 年 11 月
- 28) 泉地恭輔, 相内 章, 鈴木忠樹, 浅沼秀樹, 長谷川秀樹: 経鼻投与型インフルエンザワクチンによるマウス母子免疫の解析. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会 (大阪) 2012 年 11 月
- 29) 池田千将, 伊藤 良, 相内 章, 鈴木忠樹, 田村慎一, 田代真人, 浅沼秀樹, 長谷川秀樹: 基礎免疫を有する個体に対する経鼻投与型インフルエンザワクチン効果. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会 (大阪) 2012 年 11 月
- 30) 川口 晶, 鈴木忠樹, 相内 章, 佐藤由子, 信澤枝里, 田代真人, 長谷川秀樹: 喘息発作誘発モデルを用いたインフルエンザウイルス感染症の病態解析. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会 (大阪) 2012 年 11 月
- 31) 中津祐一郎, 鈴木忠樹, 駒瀬勝啓, 竹田 誠: 極性上皮細胞におけるリサイクリングエンドソーム経路を利用した麻疹ウイルス RNP 複合体の細胞膜への輸送と感染性ウイルス粒子の産生. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会 (大阪) 2012 年 11 月
- 32) 藤井 健, 永田典代, 山吉誠也, 島貫碧, 設楽浩志, 多屋長治, 小池 智: EV71 感受性マウスモデルの作出と解析. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会 (大阪) 2012 年 11 月
- 33) 谷口 怜, 佐山勇輔, 永田典代, 飯塚愛恵, 谷 英樹, 吉河智城, 福士秀悦, 西條政幸, 久和 茂, 森川 茂: レストンエボラウイルス自然感染カニクイザルにおける免疫応答の解析. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会 (大阪) 2012 年 11 月
- 34) 駒 貴明, 永田典代, 吉松組子, 佐藤由子, 清水健太, 天田貴子, 西尾佐奈恵, 長谷川秀樹, 有川二郎: 肺水腫を呈すハンタウイルス感染 SCID マウスに

- 於ける好中球の役割. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会 (大阪) 2012 年 11 月
- 35) 竹内 薫, 加藤誠一, 永田典代, 網 康至: 麻疹ウイルス感染カニクイザルにおけるインターフェロン産生の解析. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会 (大阪) 2012 年 11 月
- 36) 早坂大輔, 青木康太郎, 北浦一孝, 白井顕治, Dash Sima Simanti, 永田典代, 高松由基, 鈴木隆二, 森田公一: 日本脳炎ウイルス感染においてTNF $\alpha$ は免疫応答を調節し重症化の抑制に働く. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会 (大阪) 2012 年 11 月
- 37) 鈴木忠樹, 川口 晶, 相内 章, 田村慎一, 伊藤良, 小田切孝人, 田代真人, 長谷川秀樹: インフルエンザワクチン経鼻接種により鼻腔内に誘導される分泌型 IgA 抗体の性状解析. 第 16 回日本ワクチン学会学術集会 (横浜) 2012 年 11 月
- 38) Hideki Hasegawa, Akira Ainai, Tadaki Suzuki, Shin-ichi Tamura, Masato Tashiro, Takeshi Kurata: Analysis of protective immune responses after intranasal administration of an inactivated whole-virion influenza vaccine in human. 第 16 回日本ワクチン学会学術集会 (横浜) 2012 年 11 月
- 39) Elly van Riet, Akira Ainai, Ryo Ito, Kyosuke Senchi, Tadaki Suzuki, Shin-ichi Tamura, Masato Tashiro, Hideki Hasegawa: Characteristics of IgA versus IgG human monoclonal antibodies cloned from human plasma cells induced upon intranasal H5N1 vaccination. 第 16 回日本ワクチン学会学術集会 (横浜) 2012 年 11 月
- 40) 相内 章, 池田千将, 伊藤 良, 鈴木忠樹, 泉地恭輔, 田村慎一, 田代真人, 浅沼秀樹, 長谷川秀樹: 感染あるいはワクチン接種歴が経鼻投与型インフルエンザワクチンにより誘導される抗体応答に対して与える影響. 第 16 回日本ワクチン学会学術集会 (横浜) 2012 年 11 月
- 41) 浅沼秀樹, 相内 章, 佐藤佳代子, 許斐奈美, 岸田典子, 長谷川秀樹, 山本典生, 田代真人: 野外株より細胞培養インフルエンザワクチンの種候補株を選定する基準の検討. 第 16 回日本ワクチン学会学術集会 (横浜) 2012 年 11 月
- 42) 山崎達也, 二宮大輔, 長島麻里亜, 荒井由佳, 手嶋保智, 長谷川秀樹, 相内 章, 藤本 陽, 千葉 丈: インフルエンザ中和抗体発現プラスミドを用いた受動免疫法の応用研究～長期的なウイルス防御効果と免疫不全マウスへのウイルス防御効果の検討～. 第 16 回日本ワクチン学会学術集会 (横浜) 2012 年 11 月
- 43) 加藤 篤, 永田志保, 前寺知弥, 木所 稔, 永田典代, 竹内 薫, 竹田 誠: おたふくかぜ生ワクチン (ミヤハラ株) とその親株の比較. 第 16 回日本ワクチン学会学術集会 (横浜) 2012 年 11 月
- 44) 小山貴芳, Juan F Arias, 横山 勝, 佐藤裕徳, 徳永研三: APOBEC3G の抗 Alu レトロ転移活性に寄与するアミノ酸の同定. 第 35 回日本分子生物学会 (福岡) 2012 年 12 月

### III. 知的財産権の出願・登録状況

#### 1. 特許取得 (出願)

特許第 5027106 号 「日本脳炎ウイルス抗原」 登録日: 平成 24 年 6 月 29 日

特許第 519028 号 「混合免疫賦活剤を含む新規ワクチン」 登録日: 平成 25 年 2 月 8 日

特許第 490264 号 「経鼻ワクチン」 登録日: 平成 24 年 1 月 20 日